

Requested Patent: JP8059450A
Title: EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN ;
Abstracted Patent: JP8059450 ;
Publication Date: 1996-03-05 ;
Inventor(s): ASAI MARIKO;; SASAKI ICHIRO;; IGARASHI MASAMI ;
Applicant(s): KOSE CORP ;
Application Number: JP19940216598 19940818 ;
Priority Number(s): ;
IPC Classification: A61K7/48; A61K7/00; A61K35/78; A61K38/16 ;
Equivalents: ;

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain an external preparation for skin effective for improving chapped skin and preventing aging of skin, having excellently eliminating action on active oxygen, containing lactoferrin, an extract of malt root and/or an extract of MOKKA (fruit of *Chaenomeles sinensis*).

CONSTITUTION: This external preparation for skin contains 0.0001-10wt.% of lactoferrin which is glycoprotein with iron integrity and has antimicrobial action and 0.0001-10wt.% selected from an extract of malt root and/or an extract of MOKKA (fruit of *Chaenomeles sinensis*) as active ingredients. The extract of malt root is extracted from malt root of gramineous *Hordenum distichum* L. and the extract of MOKKA is extracted from of rosaceous *Chaenomeles sinensis* by using a solvent. These essential components are mixed with an ordinary base for an external preparation for skin and prepared into cosmetics such as milky lotion, cream, toilet lotion, pack, dispersant and cleaning agent and medicines such as ointment, cream agent and external solution. This external preparation for skin has extremely highly preventing effects on formation of lipid peroxides, inflammation, blackening, aging, etc., resulting from formation of active oxygen in skin by ultraviolet light and is useful for beauty culture and treatment.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-59450

(43)公開日 平成8年(1996)3月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00	J			
	K			
	W			

A 6 1 K 37/ 14 ADA

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-216598

(71)出願人 000145862

株式会社コーセー

(22)出願日 平成6年(1994)8月18日

東京都中央区日本橋3丁目6番2号

(72)発明者 浅井 真理子

東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー
一研究所内

(72)発明者 佐々木 一郎

東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー
一研究所内

(72)発明者 五十嵐 正美

東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー
一研究所内

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【構成】 ラクトフェリンと、麦芽根抽出物及び／又はモッカ抽出物から選ばれる一種又は二種とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【効果】 本発明の皮膚外用剤は、優れた活性酸素除去作用を有し、肌荒れ改善や、皮膚老化防止などに安定で且つ優れた効果を有する。従って、本発明の皮膚外用剤は、紫外線による皮膚中での活性酸素生成に起因する過酸化脂質の生成、炎症、黒化、老化等に対し、極めて高い予防効果を有するもので、美容や医療において極めて有用なものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の成分 (A) 及び (B) :

(A) ラクトフェリン

(B) 麦芽根抽出物及び/又はモッカ抽出物から選ばれた一種または二種

を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 (A) 成分の含有量が0.0001~10.0重量%、(B) 成分の含有量が0.0001~10.0重量% (各々乾燥固形分として) であることを特徴とする請求項1記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、皮膚外用剤に関し、さらに詳細には、皮膚中での活性酸素生成に起因する過酸化脂質の生成や、肌の炎症、黒化、老化等を防止することのできる、優れた皮膚老化防止効果及び肌荒れ改善効果を有する化粧品並びに医薬品等の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 化粧品等の皮膚外用剤には、肌荒れ改善効果や皮膚老化防止の機能も求められており、そのような作用を有する薬効成分としては、アラントイン、アロエ抽出物、人参抽出物、胎盤抽出物、牛血液除蛋白物、発酵代謝物などが知られている。

【0003】 しかしながら、これらの薬効成分を配合した皮膚外用剤は、肌荒れ改善や皮膚老化防止に対して實際上十分な効果を発揮できず、より優れた作用を有する皮膚外用剤の開発が望まれていた。

【0004】 一方、近年、乳汁中等に存在する糖蛋白質であるラクトフェリンは、副作用がなく、かつ、過酸化脂質生成抑制作用を有することが確認され、医薬品や化粧品、食品などへの応用が報告されている (特開平4-334310号)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、ラクトフェリンを単独で配合した場合の肌荒れ改善作用や皮膚老化防止作用に対する効果は充分なものとはいえず、また、他の薬剤などの影響により、ラクトフェリンの本来有する効果が発揮され得ないこともあった。

【0006】

【課題を解決するための手段】 上記実情に鑑み、本発明者らは、ラクトフェリンの有する皮膚作用効果を十分に引き出すべく鋭意研究を行った。その結果、ラクトフェリンと特定の薬剤を併用することによって、肌荒れ改善作用及び皮膚老化防止作用に対する効果が相乗的に発揮され、かつ、皮膚外用剤としてラクトフェリンの本来有する作用効果が安定的に得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】 すなわち本発明は、ラクトフェリンと、麦芽根抽出物及び/又はモッカ抽出物を含有することを

特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。以下、詳細に説明する。

【0008】 本発明において必須成分として使用される (A) 成分のラクトフェリンとは、乳汁中や種々の分泌液、血清中など細胞内外液に存在し、1分子の蛋白質あたり2原子の鉄を取り込むことができる鉄結合性の糖蛋白質である。存在する種々の溶液中から細菌の増殖に必要な鉄イオンを奪うことによって、抗菌作用を発揮することが知られている。

10 【0009】 本発明に使用するラクトフェリンは、鉄を結合する能力さえあればどのような由来のラクトフェリンであっても構わない。組織培養や化学合成で得られたラクトフェリンを用いることもでき、また、ラクトフェリンは公知の方法を用いて製造することができる。

【0010】 ラクトフェリンの製造方法として一例を挙げると、新鮮な牛ホエーの硫酸沈澱物を水に溶解し、セファデックスG-25のカラムに通し脱塩する。脱塩した蛋白をpH7.3のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解し、抗牛ラクトフェリンモノクローナル抗体をアフィニティカラムに通し、更に、PBSにて洗浄した。その後、0.15Mの食塩を含むpH3.7の0.25M酢酸ナトリウム緩衝液でカラムより牛ラクトフェリンを溶出し、pHを中性付近に調整した後、精製水で3日間透析し、その後、透析物を凍結乾燥して牛ラクトフェリンを得る。

【0011】 本発明の皮膚外用剤におけるラクトフェリンの含有量は、乾燥固形分として好ましくは0.0001~10.0重量% (以下、単に「%」で示す) であり、より好ましくは0.001~1%である。この範囲で用いられれば本発明の効果をより顕著に発現することができる。抽出液を使用する場合は、溶質である乾燥固形分の含有量が上記範囲内であれば、その濃度などは何等限定されるものではない。

【0012】 一方、本発明において併用される (B) 成分中の麦芽根抽出物は、いね科大麦 (*Hordeum distichum* L.) の麦芽根より、また、モッカ抽出物は、ばら科カリン [*Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne] の果実から得られるものである。

40 【0013】 上記 (B) 成分の調製方法は特に限定されないが、例えば、種々の適当な溶媒を用いて低温~加温下で抽出される。抽出溶媒としては、例えば、水; メチルアルコール、エチルアルコール等の低級一価アルコール; グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の液状多価アルコール; 酢酸エチル等の低級アルキルエステル; ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素; ジエチルエーテル等のエーテル類等の一種又は二種以上を用いることができる。就中、水又は水溶性溶媒、特に水、エチルアルコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコールの一種または二種以上の混合溶媒が

好ましい。また、抽出条件としては、上記麦芽根又は果実に対し容量比で1~1000倍量、特に5~100倍量の溶媒を用い、3℃以上、特に、3~50℃の温度で1時間以上、特に1~3日間行うのが好ましい。

【0014】 以上のような条件で得られる抽出物は、抽出された溶液のまま用いても、また、更に必要により濃縮や濾過などの処理をしたものを用いても良い。また、これらは単独でも、二種以上を組み合わせ使用することもできる。

【0015】 本発明における(B)成分の配合量は、乾燥固形分として好ましくは0.0001~10.0%であり、より好ましくは0.001~1.0%である。この範囲で(A)成分と併用すれば本発明の効果を顕著に発現することができる。

【0016】 本発明の皮膚外用剤は、常法に従い、必須成分であるラクトフェリンと、麦芽根抽出物及び/又はモッカ抽出物とを通常の皮膚外用剤として知られる種々の形態の基剤に配合して調製することができる。

【0017】 皮膚外用剤の形態としては特に限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、分散液、洗浄料などの化粧料や、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤などの医薬品などとしてことができ、外用剤の基剤としては、これら外用剤の形態に応じた基剤、例えば、精製水、低級アルコール、多価アルコール、油脂、界面活性剤、美容成分、紫外線吸収剤、増粘剤、色素、防腐剤、香料などを用いることができる。

【0018】 また、本発明の皮膚外用剤には、必要により、公知の薬剤を添加しても良い。例えば、アスコルビン酸、グルタチオン及びこれらのそれぞれの誘導体、ブラセンタエキス、当帰エキス、桑白皮エキス、アロエエキス等の美白効果を有する薬剤；グルチルレチン酸及びその誘導体、インドメタシン等の抗炎症剤；ベンゾフェノン、パラアミノ安息香酸、桂皮酸及びこれらのそれぞれの誘導体などの紫外線吸収剤；ビタミンE、ローズマリーエキス、茶エキス等の酸化防止剤；コラーゲン、ヒアルロン酸、エラスチン等の保湿剤等が挙げられる。これらの薬剤は、本発明の効果を損なわない範囲で、単独でも二種以上を組み合わせ用いても良い。

【0019】

【実施例】 次に、実施例を挙げ本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらになんら限定されるものではない。

【0020】

試験例 スーパーオキシド除去活性性測定試験

下記測定方法により、表1に示す各被験試料のスーパーオキシド除去活性を測定した。すなわち、0.05M炭酸ナトリウム緩衝液(pH10.2)2.4mlに、基質溶液[3.0mMキサンチン(0.05M炭酸ナトリウム緩衝液に溶解)]0.1ml、3.0mMEDTA0.1ml、0.15%(w/v)牛血清アルブミン、0.75mMニトロブルーテトラゾリウム0.1ml及び各被験試料0.1mlを混合し、25℃で10分間放置した。次いで、酵素溶液[キサンチンオキシダーゼ溶液(精製水にて約0.04units/ml希釈)]0.1mlを加え反応を開始し、25℃で20分間インキュベートした後、6mM CaCl₂0.1mlを加えて反応を停止する。次いで560nmにおける吸光度(A)を測定する。

【0021】 対照には被験試料のかわりに精製水を加えた試料の吸光度(B)、また各試料のブランクには、6mM CaCl₂0.1mlを加えて反応停止後に、キサンチンオキシダーゼ0.1mlを添加した試料の吸光度(C)を測定し、次式よりスーパーオキシド除去率を算出した。

【0022】

【式1】

$$B - (A - C)$$

$$\text{スーパーオキシド除去率(\%)} = \frac{B - (A - C)}{B} \times 100$$

【0023】

上記式1において、A：試料の酵素反応による吸光度

B：対照の酵素反応による吸光度

C：試料の無酵素反応による吸光度

本測定結果を表1に示す。

【0024】

【表1】

	ラクトフェリン ^{*1)} (重量%)	麦芽根抽出物 ^{*2)} (重量%)	モッカ抽出物 ^{*3)} (重量%)	スーパーオキシド [*] 除去率 (%)
1	1.0	-	-	1.2
2	8.0	-	-	3.0
3	10.0	-	-	5.4
4	-	1.0	-	12.8
5	-	3.0	-	25.8
6	-	10.0	-	36.2
7	-	-	1.0	19.0
8	-	-	3.0	33.8
9	-	-	10.0	60.2
10	1.0	1.0	-	30.1
11	1.0	10.0	-	42.8
12	3.0	3.0	-	45.1
13	10.0	3.0	-	53.2
14	1.0	-	1.0	50.1
15	1.0	-	3.0	76.2
16	3.0	-	3.0	87.3

*1) ラクトフェリン (一丸ファルコス社製)

*2) 大麥エキス (三省製薬社製)

*3) カリン果実の細片10部に30 (v/v) %エタノール

50部を加え、40℃で一晩抽出し、濾過したもの

【0025】表1の結果より明らかな如く、ラクトフェリンは単独でもスーパーオキシド除去作用を有していたが、麦芽根抽出物及び／又はモッカ抽出物とを併用することにより、相乗的な効果を発揮し、活性酸素除去に極めて有効であることが示された。

【0026】このことは、ラクトフェリンと麦芽根抽出物及び／又はモッカ抽出物とを併用した本発明の皮膚外用剤が、紫外線による皮膚中での活性酸素生成に起因す

る過酸化脂質の生成、炎症、黒化、老化に対し、極めて高い予防効果を有することを示すものである。

【0027】実施例1～2及び比較例1～4 乳液
表2に示す組成の乳液を下記製造方法により調製し、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。

【0028】

【表2】

(%)

(成分)	実施例		比較例			
	1	2	1	2	3	4
1.スクワラン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
2.ワセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
3.ミツロウ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
4.ソルビタンセスキ オレイン酸エステル	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
5.ポリオキシエチレンオレイル エーテル (20E.O.)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
6.1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
7.ラクトフェリン ^{*1)}	0.1	0.1	0.1	—	—	—
8.麦芽根抽出物 ^{*2)}	0.01	—	—	0.01	—	—
9.モッカ抽出物 ^{*3)}	—	0.01	—	—	0.01	—
10.エチルアルコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
11.防腐剤	適量	適量	適量	適量	適量	適量
12.香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
13.キサンタンガム (2%水溶液)	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
14.精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

*1)、*2)、*3) 前記と同様

【0029】(製造方法)

A: 成分6~10及び14を加熱混合し、70℃とする。

B: 成分1~5及び11を加熱混合し、70℃とする。

C: BをAに加えて乳化混合し、成分13を添加した後冷却して成分12を加え、均一に混合して乳液を得る。 *

*【0030】(試験方法) 28~58才の女性評価パネル15名により、毎日、朝と昼の2回、12週間にわたって洗顔後に被験乳液の適量を顔面に塗布した際の肌状態を観察した。塗布による美肌及び皮膚老化防止効果を以下の基準によって評価した。

【0031】

美肌効果:

[評価]

有効

やや有効

無効

[内容]

肌のくすみが目立たなくなった。

肌のくすみがあまり目立たなくなった。

使用前と変化なし

【0032】皮膚老化防止効果:

無効

使用前と変化なし。

[評価]

[内容]

有効 肌のはり、つやが改善された。

やや有効 肌のはり、つやがやや改善された。

上記試験方法によって得られた結果を表3に示す。

【0033】

[表3]

被験乳液	美肌効果			皮膚老化防止効果		
	有効	やや有効	無効	有効	やや有効	無効
実施例 1	13	1	1	12	8	0
〃 2	13	2	0	13	1	1
比較例 1	1	7	7	1	4	10
〃 2	3	5	7	2	5	8
〃 3	3	7	5	4	5	6
〃 4	0	1	14	0	2	13

【0034】表3の結果からも明かな如く、本発明品に係わる乳液は美肌効果及び皮膚老化防止効果ともに優れていた。

【0035】実施例3～4及び比較例5～8 クリーム
表4に示す組成のクリームを下記製造方法により調製*

*し、前記と同様の試験方法及び評価方法により、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。その結果を表5に示す。

【0036】

【表4】

(%)

(成分)	実施例		比較例			
	3	4	5	6	7	8
1.ミツロウ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
2.セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
3.還元ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
4.スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
5.グリセリルモノステアレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
6.親油性グリセリルモノステアレート	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
7.ポリオキシエチレンソルビタン モノラウリン酸エステル (20E.O.)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
8.ラクトフェリン ^{*1)}	0.01	0.01	0.01	—	—	—
9.麦芽根抽出物 ^{*2)}	1.0	—	—	1.0	—	—
10.モッカ抽出物 ^{*3)}	—	1.0	—	—	1.0	—
11.防腐剤	適量	適量	適量	適量	適量	適量
12.香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
13.精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

*1)、*2)、*3)：前記と同様

【0037】(製造方法)

A：成分1～7及び11～12を加熱混合し、70℃とする。

B：成分8及び13を加熱混合し、70℃とする。

C：AにBを加えて乳化混合した後、冷却して成分9～10を加えて均一に混合してクリームを得た。

【0038】

50 【表5】

被験クリーム	美肌効果			皮膚老化防止効果		
	有効	やや有効	無効	有効	やや有効	無効
実施例 3	10	4	1	11	3	1
〃 4	11	4	0	12	8	0
比較例 5	3	5	7	2	6	7
〃 6	6	3	8	4	5	8
〃 7	5	5	5	4	7	4
〃 8	0	4	11	0	4	11

【0039】表5の結果からも明かな如く、本発明品に係わるクリームは肌の「つや」、「はり」の喪失、「くすみ」等の皮膚の老化現象の防止、改善に有効であつた。
【0040】

実施例5 化粧水

(成分)	(%)
1. グリセリン	5.0
2. 1, 3-ブチレングリコール	6.5
3. ラクトフェリン (注1)	1.0
4. 麦芽根抽出物 (注2)	0.5
5. ヒアルロン酸 (注3)	0.5
6. ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸 エステル (20E. O.)	1.2
7. エチルアルコール	8.0
8. 防腐剤	適量
9. 香料	適量
10. 精製水	残量
(注1) ラクトフェリンS (一丸ファルコス社製)	
(注2) 大麦エキス (三省製薬社製)	
(注3) バイオヒアルロン酸液 (日光ケミカルズ社製)	

【0041】(製造方法) 本発明の化粧水は、肌荒れ改善効果に優れた化粧水であつた。
A: 成分1~5及び10を混合溶解する。
B: 成分6~9を混合溶解する。
C: AにBを添加して均一に混合し、化粧水を得た。
【0042】

実施例6 バック

(成分)	(%)
1. ポリビニルアルコール	20.0
2. グリセリン	5.0
3. カオリン	6.0
4. ラクトフェリン (注1)	0.1
5. モッカ抽出物 (注2)	0.2
6. 卵殻膜ケラチン液 (注3)	0.1
7. エチルアルコール	20.0
8. 防腐剤	適量
9. 香料	適量
10. 精製水	残量
(注1) ラクトフェリンS (一丸ファルコス社製)	
(注2) カリン果実の細片10部に30(v/v)%エタノール50部	

を加え40℃で一夜抽出し、濾過したもの。

(注3) EMプロテイン-L (キユーピー社製)

【0043】(製造方法)

A:成分1~6及び10を加熱混合し、70℃とする。

B:成分7~9を混合する。

C: AにBを加え混合した後、冷却してバックを得た。 *

*本発明のバックは、肌の「はり」や「つや」を保ち、皮膚老化防止効果に優れたものであった。

【0044】

実施例7 洗浄料

(成分)	(%)
1. ステアリン酸	10.0
2. パルミチン酸	8.0
3. ミリスチン酸	12.0
4. ラウリン酸	4.0
5. オレイルアルコール	1.5
6. 精製ラノリン	1.0
7. 防腐剤	適量
8. グリセリン	18.0
9. 水酸化カリウム	6.0
10. ラクトフェリン (注1)	0.5
11. 麦芽根抽出液 (注2)	0.05
12. モッカ抽出液 (注3)	0.05
13. 香料	適量
14. 精製水	残量

(注1) ラクトフェリンS (一丸ファルコス社製)

(注2) 大麦エキス (三省製薬社製)

(注3) カリン果実の細片10部に30 (v/v) %エタノール50部

を加え、40℃で一夜抽出し、濾過したもの。

【0045】(製造方法)

A:成分1~7を加熱混合し、70℃とする。

B:成分8~9及び14を加熱混合し、70℃とする。

C: AにBを添加し、酸化反応が終了後、冷却し成分1 30
0~13を添加混合して洗浄料を得た。

本発明の洗浄料は、肌荒れ防止効果に優れたものであった。

【0046】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、優れた活性酸素除去作用を有し、肌荒れ改善や、皮膚老化防止などに安定で且つ優れた効果を有する。従って、本発明の皮膚外用剤は、紫外線による皮膚中での活性酸素生成に起因する過酸化脂質の生成、炎症、黒化、老化等に対し、極めて高い予防効果を有するもので、美容や医療において極めて有用なものである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

A61K 7/00

35/78

38/16

識別記号

X

C 8217-4C

ADA

片内整理番号

F I

技術表示箇所